

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07J 71/00, 7/00, 13/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/07741 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Februar 1998 (26.02.98)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04354</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 12. August 1997 (12.08.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 35 418.8 23. August 1996 (23.08.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): SCHERING AG [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): HÄUSER, Helmut [DE/MX]; 180 Club Campestre, Córdoba, Veracruz 94500 (MX). MEYER, Michael [DE/MX]; Proquina, S.A. de C.V., Calzada Ojo de Agua s/n, Orizaba, Veracruz 94300 (MX). RAMIREZ, Daniel [MX/MX]; Norte 9 No. 28, Orizaba, Veracruz 94300 (MX). PENA, María [MX/MX]; Prolongación der Norte 6 No. 370, Orizaba, Veracruz 94300 (MX).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> </p>	
<p>(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING ELTANOLONE</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ELTANOLON</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention pertains to a process for producing eltanolone (I), wherein epi-sarsasapogenine (II) is broken down in the presence of ammonium chloride and pyridine and acetane hydride to obtain 3α, 26-diacetoxy-5β, 25S-furost-20(22)-ene (III), which is reduced by chrom(Vi)-oxide to give 3α-acetoxy-16β-(5-acetoxy 4-methyl-pentanoxy)-5β-pregnan-20-one (IV), which is hydrolyzed with sodium acetate, then dehydrated to give 3α-hydroxy-5β-pregn-16-en-20-one (V), the double bond of which is catalytically hydrogenated.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Eltanolon (I), welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man epi-Sarsasapogenin (II) in Gegenwart von Ammoniumchlorid und Pyridin mit Acetanhydrid zum 3α, 26-Diacetoxy-5β, 25S-furost-20(22)-en (III) aufspaltet, welches mittels Chrom (Vi)-oxid in das 3α-Acetoxy-16β-(5-acetoxy 4-methyl-pentanoxy)-5β-pregnon-20-on (IV) überführt wird und dieses mittels Natriumacetat hydrolysiert und zum 3α-Hydroxy-5β-pregn-16-en-20-on (V) dehydratisiert, dessen 15-Doppelbindung man katalytisch hydriert.</p>			
<p>The reaction scheme illustrates the multi-step synthesis of Eltanolone (I). It begins with epi-sarsasapogenine (II), which reacts with Acetanhydride and Pyridine to form 3α, 26-diacetoxy-5β, 25S-furost-20(22)-ene (III). This intermediate is then reduced using Chrom(Vi)-oxide to yield 3α-acetoxy-16β-(5-acetoxy 4-methyl-pentanoxy)-5β-pregnan-20-one (IV). Subsequent hydrolysis with sodium acetate leads to 3α-hydroxy-5β-pregn-16-en-20-one (V). Finally, catalytic hydrogenation at the 15-position results in the target product, Eltanolone (I).</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Herstellung von Eltanolon

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Eltanolon.

Das Eltanolon (3α -Hydroxy- 5β -pregnan-20-on = Verbindung I des beiliegenden Formelschemas) ist bekanntlich eine pharmakologisch wirksame Substanz mit hypnotischer und anästhetischer Wirksamkeit, welche nach dem bekannten Stand der Technik mittels einer vielstufigen, aufwendigen Synthese aus Progesteron oder Gallensäuren wie Cholsäure hergestellt werden kann (Tetrahedron Letters 25, 1984, 1765-1768)

Es wurde nun gefunden, daß man diese Verbindung auf einem wesentlich einfacheren Wege herstellen kann, wenn man das Steroid-Sapogenin epi-Sarsasapogenin (5β -,25S-Spirostan 3α -ol = Verbindung II des Formelschemas) als Ausgangsverbindung für die Synthese wählt. Das epi-Sarsasapogenin ist beispielsweise in bestimmten Dioscoreen-Arten enthalten (C.A. 103, 1985, 3692h) es läßt sich aber andererseits auch in einfacher Weise aus dem wesentlicher häufiger vorkommenden Sarsasapogenin (Römpf, Chemie Lexikon, Georg Thieme Verlag, DE-Stuttgart, 9te Auflage, 1992, 3997 und Beilstein, 5tes Ergänzungswerk Band 1912, 1987, 672-673) herstellen, wie nachfolgend dargelegt wird.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Eltanolon (I) welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man epi-Sarsasapogenin (II) in Gegenwart von Ammoniumchlorid und Pyridin mit Acetanhydrid zum 3α , 26-Diacetoxy- 5β , 25-furost-20(22)-en (III) aufspaltet, welches mittels Chrom (VI)-oxid in das 3α -Acetoxy- 16β -(5-acetoxy- 4-methyl-pentanoyloxy)- 5β -pregnan-20-on (IV) überführt wird und dieses mittels Natriumacetat hydrolysiert und zum 3α -Hydroxy- 5β -pregn-16-en-20-on (V) dehydratisiert, dessen 15-Doppelbindung man katalytisch hydriert.

Die Herstellung des 3α -Hydroxy- 5β -pregn-15-en (V) aus epi-Sarsasapogenin (II) erfolgt unter den von I.V: Micovic et. al. (Synthesis 1990, 591-592) modifizierten Bedingungen des bekannten Marker Abbaus (J.-Amer.Chem.Soc., 61, 1939, 3592-3593 und 62, 1940, 3350-3352) welcher ja auch seit langem zur Herstellung von Pregnan-Derivaten aus Diosgenin verwendet wird (Luis F. Fieser und Mary Fieser "Sterioide", Verlag Chemie, DE-Weinheim, 1961, 599). Epi-Sarsasapogenin wird mit Acetanhydrid umgesetzt, wobei man Pyridin und Ammoniumchlorid als Katalysator verwendet. Die Verwendung des Katalysators

erlaubt es die Reaktion unter Normaldruck durchzuführen, indem man die Reaktionsmischung etwa 6 bis 12 Stunden lang auf 120 bis 135° erhitzt.

Es ist nicht erforderlich, das erhaltene 3 α , 26-Diacetoxy-5 β ,25S-furost-20(22)-en (III) nach erfolgter Reaktion zu isolieren, sondern man kann es direkt durch Zugabe von Chrom (VI)-oxid-Lösung in verdünnter Essigsäure zur abgekühlten Reaktionsmischung in das 3 α -Acetoxy-16 β -(5-acetoxy-4-methyl-pentanoyloxy)-5 β -pregnan-20-on. (VI) überführen.

Dieses wird dann zweckmäßigerweise aus der Chromsäure-haltigen Reaktionsmischung entfernt, indem man diese mit Wasser verdünnt und mit einem inerten mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie beispielsweise einem niederen chlorierten Kohlenwasserstoff (Dichlormethan, Trichlormethan, 1,2-Dichlorethan, etc.) extrahiert. Versetzt man den so erhaltenen Extrakt mit schwachen Basen wie Natriumacetat und entfernt das Wasser beispielsweise durch azeotrope Destillation, so wird die Verbindung VI verseift und dehydratisiert und man erhält das 3 α -Hydroxy-5 β -pregn-16-en-20-on (V), welches in üblicher Weise isoliert werden kann. Diese Verbindung kann in üblicher Weise katalytisch hydriert werden (beispielsweise unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator) und man erhält nach Aufbereitung der Reaktionsmischung das Elanolon (I).

Das epi-Sarsasapogenin (II), welches als Ausgangsverbindung für das erfindungsgemäße Verfahren benötigt wird, kann beispielsweise in einfacher Weise wie folgt hergestellt werden:

- a) 100,0 g Sarsasapogenin (Aldrich-Chemie, DE-Steinheim) werden in 1500 ml Aceton gelöst und bei 20°C mit 250 ml Jones Reagens versetzt, welches durch Lösen von 200 g Natriumdichromat in einer Mischung von 200 ml konzentrierter Schwefelsäure in 800 ml Wasser hergestellt war. Man röhrt die Mischung eine Stunde lang, versetzt sie mit 50 ml Isopropanol und röhrt sie weitere 30 Minuten lang. Dann fügt man der Reaktionsmischung langsam 1000 ml Wasser zu und destilliert 1200 ml Lösungsmittelgemisch ab. Dann kühlte man den Destillationsrückstand auf 25°C, röhrt 30 Minuten lang, filtriert das ausgeschiedene Sarsasapogenon ab, wäscht es mit Wasser neutral und trocknet es im Vakuumschrank. Man erhält so 95,0 g Produkt vom Schmelzpunkt 216-218°C.

b) 100,0 g Sarsasapogenon werden in 800 ml Tetrahydrofuran suspendiert und auf 0°C gekühlt. Dann fügt man 3,0 g Natriumborhydrid hinzu und tropft bis 0°C 300 ml Isopropanol zu, versetzt mit 15 ml Eisessig und fällt das Produkt durch Zugabe von 3,3 l Wasser aus. Das ausgefallene epi-Sarsasapogenin wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakumschrank getrocknet. Man erhält so 92,5 g Produkt vom Schmelzpunkt 203-206°C.

Das nachfolgende Ausführungsbeispiel dient zur näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens:

Beispiel

- a) 100 g epi-Sarsasapogenin werden mit 93 ml Acetanhydrid und einer Mischung aus 20 ml Pyridin und 13,0 g Ammoniumchlorid versetzt und 9 Stunden lang unter Rühren auf 125-135°C erhitzt. Dann versetzt man die Reaktionsmischung nach Abkühlen mit 200 ml Eisessig, 200 ml Dichlorethan und 27 ml Wasser und kühlt sie auf 0°C. Dann tropft man zu der Mischung eine vorgekühlte Lösung von 44,0 g Chrom (VI)-oxid in 62 ml Wasser und 21 ml Eisessig so zu, daß die Reaktionstemperatur 7 bis 11°C beträgt. Nachdem 90% der Chromsäure-Lösung eingetropft ist unterbricht man die Kühlung, tropft den Rest bei Raumtemperatur zu und röhrt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Dann setzt man der Reaktionsmischung eine Lösung von 100g Natriumchlorid in 1500 ml Wasser und 16 ml Methanol zu und röhrt eine weitere Stunde. Man extrahiert das erhaltene 3α -Acetoxy- 16β -(5-acetoxy-4-methyl-pentanoyloxy)- 5β -pregnen-20-on mit 200 ml 1,2-Dichlorethan und noch dreimal mit je 30 ml Dichlorethan, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser versetzt sie mit 35g festen Natriumacetat-trihydrat und erhitzt sie 4 Stunden lang unter Rückfluß und azeotropem Abdestillieren des Wassers. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit einem Liter Wasser versetzt und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Es wird mit Wasser gewaschen im Vakumschrank getrocknet und man erhält 45,0 g 3α -Hydroxy- 5β -pregn-16-en-20-on vom Schmelzpunkt 193-195°C.
- b) 250,0 g des so erhaltenen 3α -Hydroxy- 5β -pregn-16-en-20-on werden in 2000 ml Aceton gelöst, mit 15 g Aktivkohle entfärbt und über 30 g Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe II bis III) filtriert.

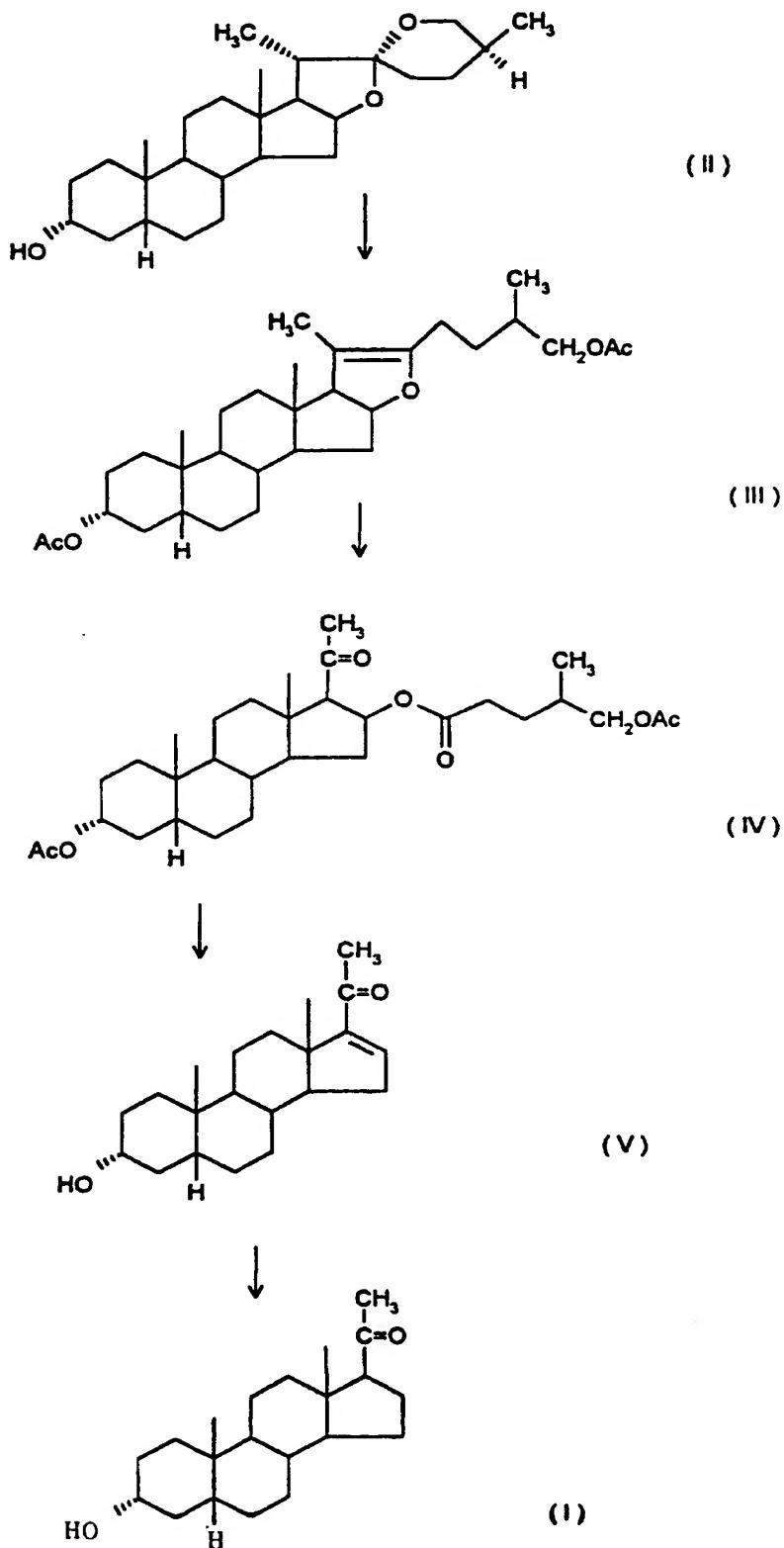
Daraus destilliert man das Aceton ab, entfernt die Reste Aceton durch Zugabe von Isopropanol und Einengen. Man löst den Rückstand in 2,0 l Isopropanol. Der Lösung setzt man 500 ml Tetrahydrofuran und 28 ml einer Raney-Nickel-Suspension zu und hydriert bei einem Wasserstoffdruck von 2-3 bar und Raumtemperatur, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Dann filtriert man das Raney-Nickel ab und engt die Lösung auf 600 ml ein. Das ausgefallene Kristallisat wird abgesaugt, mit Isopropanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 172,0 g Eltanolon vom Schmelzpunkt 146-148°C.

Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von Eltanolon (I) dadurch gekennzeichnet, daß man epi-Sarsasapogenin (II) in Gegenwart von Ammoniumchlorid und Pyridin mit Acetanhydrid zum 3α , 26-Diacetoxy- 5β , 25S-furost-20-(22)-en (III) spaltet, dieses mittels Chrom (VI)-oxid in das 3α -Acetoxy- 16β -(5-acetoxy-4-methyl-pentanoyloxy)- 5β -pregnan-20-on (IV) überführt, anschließend mittels Natriumacetat hydrolysiert, zum 3α -Hydroxy- 5β -pregn-16-en-20-on (V) dehydratisiert und dessen 15-Doppelbindung katalytisch hydriert.

1/1

Synthese von Eltanolon (I) aus Episarsasapogenin (II)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/04354

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07J71/00 C07J7/00 C07J13/00

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 647 829 A (KRUGER GUNTHER) 7 March 1972 see column 4, line 58 - line 67 ---	1
Y	I. V. MICOVIC ET AL: "Simplified Preparation of 16-Dehydropregnolone Acetate" SYNTHESIS., no. 7, July 1990, STUTTGART DE, pages 591-592, XP002048700 cited in the application see the whole document ---	1 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

1 December 1997

12/12/1997

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wachtorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/04354

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BACH G ET AL: "Steroids and related products. XXV. Cardiotonic steroids. 2. Synthesis of 17. β -substituted 14(15)-unsaturated steroids of the A/B cis series. A" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY., vol. 46, no. 5, 1968, OTTAWA CA, pages 733-749, XP002048701 see page 743, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 1 --- K. MIYAHARA ET AL: "Conversion of Steroid Saponins to the Corresponding Pregnan Glycosides" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN., vol. 20, no. 11, November 1972, TOKYO JP, pages 2506-2510, XP002048702 see page 2509, paragraph 2 -----	1
Y		1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/04354

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3647829 A	07-03-72	CA 895860 A	21-03-72

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04354

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07J71/00 C07J7/00 C07J13/00													
<p>Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK</p> <p>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</p> <p>Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07J</p> <p>Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen</p> <p>Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)</p>													
<p>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Kategorie</th> <th style="width: 80%;">Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile</th> <th style="width: 10%;">Betr. Anspruch Nr.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Y</td> <td>US 3 647 829 A (KRUGER GUNTHER) 7. März 1972 siehe Spalte 4, Zeile 58 – Zeile 67 ---</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Y</td> <td>I. V. MICOVIC ET AL: "Simplified Preparation of 16-Dehydropregnenolone Acetate" SYNTHESIS., Nr. 7, Juli 1990, STUTTGART DE, Seiten 591-592, XP002048700 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">-/--</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.	Y	US 3 647 829 A (KRUGER GUNTHER) 7. März 1972 siehe Spalte 4, Zeile 58 – Zeile 67 ---	1	Y	I. V. MICOVIC ET AL: "Simplified Preparation of 16-Dehydropregnenolone Acetate" SYNTHESIS., Nr. 7, Juli 1990, STUTTGART DE, Seiten 591-592, XP002048700 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1		-/--	
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.											
Y	US 3 647 829 A (KRUGER GUNTHER) 7. März 1972 siehe Spalte 4, Zeile 58 – Zeile 67 ---	1											
Y	I. V. MICOVIC ET AL: "Simplified Preparation of 16-Dehydropregnenolone Acetate" SYNTHESIS., Nr. 7, Juli 1990, STUTTGART DE, Seiten 591-592, XP002048700 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1											
	-/--												
<p><input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie</p>													
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiteilhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>													
<p>Datum des Abschlusses der internationalen Recherche</p> <p>1. Dezember 1997</p>													
<p>Absendedatum des internationalen Recherchenberichts</p> <p>12/12/1997</p>													
<p>Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016</p>													
<p>Bevollmächtigter Bediensteter</p> <p>Watchorn, P</p>													

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04354

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>BACH G ET AL: "Steroids and related products. XXV. Cardiotonic steroids. 2. Synthesis of 17.β-substituted 14(15)-unsaturated steroids of the A/B cis series. A"</p> <p>CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY., Bd. 46, Nr. 5, 1968, OTTAWA CA, Seiten 733-749, XP002048701</p> <p>siehe Seite 743, Spalte 1, letzter Absatz - Spalte 2, Absatz 1</p> <p>---</p>	1
Y	<p>K. MIYAHARA ET AL: "Conversion of Steroid Saponins to the Corresponding Pregnane Glycosides"</p> <p>CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN., Bd. 20, Nr. 11, November 1972, TOKYO JP, Seiten 2506-2510, XP002048702</p> <p>siehe Seite 2509, Absatz 2</p> <p>-----</p>	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04354

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3647829 A	07-03-72	CA 895860 A	21-03-72